일본공개특허공보 평07-223960호(1995.08.22.) 1부.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-223960

(43)公開日 平成7年(1996)8月22日

(51) Int.Cl.* A61K 31/70 戲別記号 AAM

疗内整理番号

FΙ

技術表示箇所

CO7H 13/06

審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全 4 頁)

(21)出顯番号

特爾平6-35309

(71)出額人 000230249

日本メクトロン株式会社

(22)出顯日

平成6年(1994)2月8日

東京都港区芝大門1丁自12番15号

(72) 兇明者 杉浦 実

茨城県高萩市高戸荒崎433-1

(72) 発明者 斎藤 洋

東京都渋谷区広尾3-4-10

(72)発明者 正山 征辞

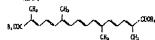
福岡県春日市上白水1217-1

(74)代理人 弁理士 吉田 俊夫

(54) 【発明の名称】 脳機能改善剤

(57) 【要約】

【構成】 一般式



(ここで、 R_i 、 R_i はグルコース語またはゲンチオピオー

2巻であり 互いに同一または異なった巻であり得る) で表わざれるクロセチンジ糖エステルよりなる驗機能改 중핅.

【効果】 記憶学習と密接な関係があるとされる溥馬展 期増強に対する効果について検討した結果 これらのう ロセチンジ類エステル類がエタノールによる海馬長期増 強抑制作用を用量位存的に改善するという効果を発揮す ることが見出され、脳機能改養剤としての有効性が確認 された.

[特許請求の顧用]

【請求項1】 一般式

(ここで、病、病はグルコース基果だはデンチオピオー

ス基であり、狙いに同一または異なった基であり得る) で釣わざれるクロセチンジ籍エステルよりなる脳機能改 曹削。 【発明の詳細な説明】

(0001)

【連業上の利用分野】本発明は、脳機能改善剤に関す る。更に詳しくは、副作用の点で殆んと心配のない脳機 能改善剤に関する。

[0002]

【従来の技術】近年、基業化人口の増加に係ない、監視 寒や商品症等の脳機能障害をもつ人の数が増加の一途を たどっている。こうした度状に対して、鞭々の合成薬物 が脳循環代掛政警察として韓床に供されているが、これ ら薬物の性質上、長期間の役与による様々な副作用を避 けることができないのが実情である。

【OOO3】そこで本発明者らは先に、サフランめしべ のアルコール抽出エキスについて、記憶・宇智に対する 効果を検討したところ、マウスの受動的回避学習に対し て効果のあることを見出している(日本薬学会第113年会 缉酒要旨集第35頁)。

[0004]

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、サフ ランなどから単騒されるカロテフィド化合物の誘導体で あって 副作用の点で殆んど心配のない脳機能改善解を 銭供することにある。

(0006)

【課題を解決するための手段】 かかる本条明の目的は **一般式**

(ここで、6) 8(はグルコース基またはゲンチオピオー

ス基であり、互いに関一または異なった基であり得る) で舞わされるクロセチンジ穂エステルよりなる脳機能改 **善剤によって選成される。**

【0006】 クロセチン(上記一般式でR)、Rj=Hの化合 物である8.6~-ジアポカロテン二酸)は、サフランなど から単離されるカロテノイド化合物(赤色雑品)であり、 本発明においては それのジグルコースエステル モノ グルコースモノゲンチオピオースエステルまたほジゲン チオピオースエステル[プロシン]が縮機能改善剤の有効 威分として用いられる。なお ここでエファル化される

ゲンチオピオースは、2分子の0-グルコースが21~6で 結合した遊元性二糖である。

【0007】 このように、クロセチンは主に植物中に含 まれている数百種類のカロテノイド発色業の一種類であ って、これらのカロデノイド东色素は、医薬品(8カロ チンなど) 食物着色料 抗酸化剤などとして実際に用 いられており、副作用の点で殆んど心配のない化合物と いうことができる。

【0008】これらの化合物は、医薬または食品の形態 で提供される。医薬として用いる場合には、散剤、糖 粒、棕刻、糖蜜粧、カブセル、液剤などの形で提供さ れ、また食品として用いられる場合には、ガム、キャン ディー、ゼリー 錠薬 飲料などの形で提供される。医 薬として用いられる場合には、軽口投与、非経口投与。 吸入、軽蔥腸投与、局所投与などにより投与される。非 経口投与には、皮下注射、側脑室投与、静脈内役号、筋 内内投与、森孔内投与または注入などが含まれる。用い られる量は、一般に一回当たり約10-500mg/kg体質の箱 囲内であり、通常1分に1-5回投与される。ただし、正 緩な用量は、患者の年齢、体腫、症状、投与経路などを 考慮して、前記範囲内から決められる。

【0009】また、その毒性は低く、経口投与での急性 爾性をウィスター系雄性ラットについて調べたところ。 3000mg/kg(p.o.)でも死亡例はなかった。

(0010)

【発明の効果】エタノールは、動物に健忘を起こさせる ことが知られていることから、記憶学習と密接な関係が あるとされる海馬展期増強に対する効果について検討し た結果、これらのクロセチンジ糖エステル類がエタノー ルによる海馬長期増強抑制作用を用量依存的に改善する という効果を発揮することが見出され 脳機能改善剤と しての有効性が確認された。

(0011)

【実施例】次に、実施例について本発明を説明する。 【0012】実施例

ラット海馬長魁増強に対する効果

8~9週令の雄性Wistar系ラットを、Urethan-Chloralose で麻酔し、静脈内投与用カニュールを後脚静脈内に挿 入した後、脳定位固定装備に固定した。双撥性電極で、 嗅内皮質の貫通繊維を30粒間隔で0.8m秒の刺激を与え、 海馬伯状回顆粒相胞層より、誘発電位を細胞外記録し た、刺激の強さは、最大刺激反応の約50%になるように 設定し 誘発電位が安定した後、案物を投与した。

【O O 1 3 】 海馬における長期増強は、60Hz-30発の高 頻度影激を機内皮質の貫適職難に一度だけ適用すること により、誘発し得る、高頻度制激適用後の誘発質位を60 分闡記録し、高頻度刺激適用前の護発電位に対する増延 事を算出した。

【0014】30%エタノール動脈内投幕による展離療施 の抑制と本発明薬物の効果:高頻度刺激適用の20分前

に、本発明の薬物1~3(いずれもサフランめしべから の揺出物として単離)

薬物1: クロセチンジゲンチオピオースエステル

(投与量51.2 m mol)

素物を:クロセチンモンケンチオピオースモノグルコー スエステル(役与量102.4 n mol)

薬物3: クロセチンジグルコースエステル

(投与量102.4 n mol)

を側脳室内投与し、その5分核に30%エタノールを2mt/kg の用量で投与し、エクノール静脈内投与による展期増強。 の抑制に対する各類物の効果を、経時的な誘発電位構施 事として測定し、その結果を図さべらのグラフに示し

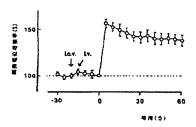
【0015】なお、図1は、生理食塩率5月1の側脳業内 役与-生理食塩水2ml/kgの静脈の投与による。対照区で の長期増発の誘発を経時的な誘発電位増強率として示し たグラフである。また、図2は、生理食塩水5点1の病脳 室内投与-30%エタノール2m1/kgの静脈内投与による。長 期増強の抑制効果を経時的な誘発管位増強率として示し たグラフである。

注) i. c. v. : 側脳室内设与

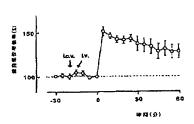
i. v. :静脉内投与

【0016】また、高頻度刺激適用後、5分から60分ま での曲線下面積(AUC)を積分計算し、Duncan's multiple

[四1]



(図3)



range test による有意器後定を行った。

注册 F<0.01 vs. 对滕区(n=6)

P<0.05

P<0.0% vs. 30%エタノール単復(n=)3)

【0017】属物1~3日、その所定量を側脳室内投与 レーその5分核に30%エタノールを2ml/Asの投母量で静脈 内投与した、図らのグラフには、その機軸に開脳室内投 与された薬物とその投与量(カッコ内、単位 n.mol)とが 示されている。

【図面の簡単な説明】

【図1】 対照区での展期増強の誘発を示すグラフであ

【図2】エタノール静脈内役与による展期増強の抑制効 果を示すグラフである。

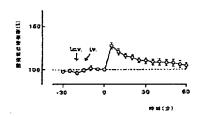
【図3】エウノール静脈的役券による長期増強の抑制に 対する薬物1の効果を示すグラフである。

【図4】 エタノール神脈的投与による展期増強の抑制に 対する薬物での効果を示すグラフである。

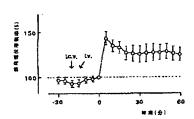
【図5】エタノール静脈内投与による展期増強の抑制に 対する緊物3の効果を示すグラフである。

【図6】エタノール静脈内投与による展期増強の抑制に 対する薬物1~3の効果を曲線下面積として示したブラ つである.

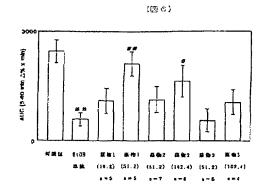
[2]2]



(図4)



150 - 150 - 150 - 100 -



4-4